

© EPDOC / EPO

PN - JP6298639 A 19941025  
PD - 1994-10-25  
PR - JP19930088850 19930415  
OPD - 1993-04-15  
TI - SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL PREPARATION  
IN - IRIE HIROYUKI  
PA - OLYMPUS OPTICAL CO  
IC - A61K9/28 ; A61K9/16 ; A61K9/52

© WPI / DERWENT

TI - Controlled release drug formulation - comprising multilayered structure contg. complex of drug and biodegradable material, and a ceramic

PR - JP19930088850 19930415  
PN - JP6298639 A 19941025 DW199502 A61K9/28 006pp  
PA - (OLYU ) OLYMPUS OPTICAL CO LTD  
IC - A61K9/16 ; A61K9/28 ; A61K9/52

AB - J06298639 In a controlled release drug formulation having two or more layers contg. a complex of drug and biodegradable organic substances, and ceramics, are the ratio of the to the ceramics in each layer of the all layers becomes smaller in each outer layer than that in the adjacent inner layer.  
- USE/ADVANTAGE - When this formulation is embedded in a living body, even if the contact area between the organism tissue and the drug controlled release formulation differs at the exterior layer and the inside layer, the discharge rate of drugs can be held constant from the beginning of embedding to the finishing of the release of drugs since the decomposition of the biodegradable organic substance occurs at an almost constant rate.

- In an example, a first layer of almost spherical shape having 5 mm diameter comprises a complex of calcium phosphate grains (ceramics) dispersed in lactic acid (biodegradable organic substance). The volume occupancy of the complex in the first layer is 80 %. A second layer of 3 mm thickness is provided on the outside periphery of the first layer. The second layer has, as the first layer, the calcium phosphate grains dispersed in the complex and the volume occupancy of the complex is 40 %. A third layer of 2 mm thickness provided on the second layer has the volume occupancy of the complex of 20 %.(Dwg.0/8)

OPD - 1993-04-15  
AN - 1995-011740 [02]

© PAJ / JPO

PN - JP6298639 A 19941025  
PD - 1994-10-25  
AP - JP19930088850 19930415  
IN - IRIE HIROYUKI  
PA - OLYMPUS OPTICAL CO LTD  
TI - SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL PREPARATION

AB - PURPOSE: To obtain a sustained release pharmaceutical preparation capable of releasing a definite amount of medicine over a long period.

- CONSTITUTION: This sustained release pharmaceutical preparation has plural layers containing a complex of a medicine and a biodegradable organic substance, e.g. a polymer of lactic acid, glycolic acid or lactone or a copolymer thereof or collagen and ceramics and all layers except outermost layer of the plural layers are covered by the outside layer and in a ratio of the complex in each layer of the plural layers to ceramic, the ratio of the outside layer is smaller than that of the inner layer. As the ceramics, a material having biological affinity, e.g. calcium phosphate-based compound, CaO.P2O5-based glass, alumina or zirconia is preferably used. Since a ratio of the complex is small in the outside layer having large contact area with the biological tissue, decomposition of an organic substance occurs slowly. Since a ratio of the complex is large regardless of small contact area with biological tissue also in the inner layer, the organic substance is readily decomposed and as a result, release amount of the medicine becomes definite in each layer.

I - A61K9/28 ; A61K9/16 ; A61K9/52

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-298639

(43)公開日 平成6年(1994)10月25日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/28	C 7329-4C		
	9/16	U 7329-4C		
	9/52	A 7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 6 頁)

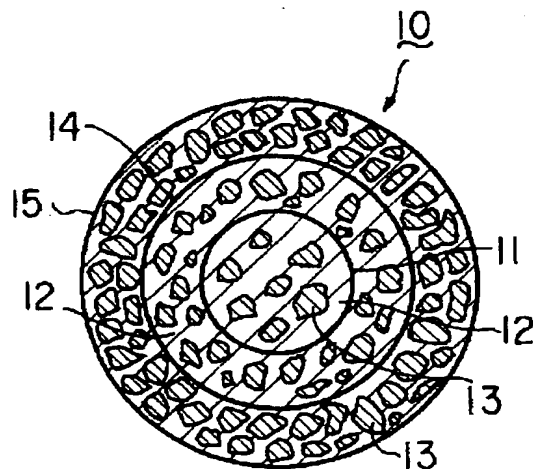
(21)出願番号	特願平5-88850	(71)出願人	000000376 オリンパス光学工業株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号
(22)出願日	平成5年(1993)4月15日	(72)発明者	入江 洋之 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ ンパス光学工業株式会社内
		(74)代理人	弁理士 鈴江 武彦

(54)【発明の名称】 薬物徐放製剤

(57)【要約】

【目的】一定量の薬物を長期間にわたって放出させることができる薬物徐放製剤を提供する。

【構成】直径5mmの略球形状の第1層11はゲンタマイシンとポリDL乳酸の複合体12中にβ-TCP顆粒13が分散してなる。第1層11中の複合体の体積占有率は80%である。第1層11の周面には、表面が略球面状で厚さ3mmの第2層14が設けられている。第2層14は、第1層11と同様に、複合体12中にβ-TCP顆粒13が分散されてなり、この複合体12の体積占有率は40%である。さらに、第2層14の周面には、厚さ2mmの表面が略球面状である第3層15が設けられている。第3層15は、第1層11と同様に、複合体12中にβ-TCP顆粒13が分散されている。第3層15中の複合体12の体積占有率は20%である。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物と生分解性有機物質との複合体およびセラミックスを包含する複数の層を有し、前記複数の層の最外層を除く全ての層が当該層の一つ外側の層に被覆されている薬物徐放製剤であって、前記複数の層の各層における前記複合体のセラミックスに対する割合が内側の層よりも外側の層の方が小さくなっていることを特徴とする薬物徐放製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、薬物徐放製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 薬物および担体を含有し、生体内において徐々に担体が分解して薬物を放出する薬物徐放製剤は、医療分野においては広く利用されている。例えば、癌のような様々な疾患に対して、薬物徐放製剤を患部付近に埋入する。薬物徐放製剤中、担体が徐々に分解されて薬物が徐放される。この結果、局所的に有効な薬物濃度が持続されるので、薬物の全身投与による治療方法に比べて、副作用を極めて減少させることができる。

【0003】 上述のような薬物徐放製剤に使用される担体としては、例えば、ポリ乳酸のような生分解性有機物質が用いられている。生分解性有機物質は、生体内で徐々に分解され、最終的には生体に吸収されて消滅してしまう性質を有する。

【0004】 従来の薬物徐放製剤は、このような生分解性有機物質と所望の薬剤とを混合して、所望の形状に成形することにより製造されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上述のような生分解性有機物質を担体とする薬物徐放製剤は、その薬物の放出特性は担体の分解性に依存する。すなわち、担体の分解は、生体組織と接触している薬物徐放製剤の表面で起こるため、埋入初期の薬物徐放製剤の表面積が大きくなるときは、担体の分解量が多く、薬物も多く放出されるが、埋入後長期間経過すると、薬物徐放製剤が分解されてその表面積が減少するので、担体の分解が埋入初期に比べて減少し、薬物の放出量も少なくなる。

【0006】 このように、従来の単に生分解性有機物質と薬剤を複合させた薬物徐放製剤は、生分解性有機物質の分解特性と相関して、埋入初期から消滅に至るまでの薬物の放出量が不均一である。このため、薬物を副作用を起こし難い適当な量で一定に放出させることは不可能である。

【0007】 本発明は、かかる点に鑑みてなされたものであり、一定量の薬物を長期間にわたって放出させることができる薬物徐放製剤を提供する。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明は、薬物と生分解

性有機物質との複合体およびセラミックスを包含する複数の層を有し、前記複数の層の最外層を除く全ての層が当該層の一つ外側の層に被覆されている薬物徐放製剤であって、前記複数の層の各層における前記複合体のセラミックスに対する割合が内側の層よりも外側の層の方が小さくなっていることを特徴とする薬物徐放製剤を提供する。

【0009】 以下、本発明を更に詳細に説明する。

【0010】 本発明の薬物徐放製剤に使用する生分解性有機物質は、例えば、乳酸、グリコール酸、ラク톤のポリマーまたはこれらのコポリマー若しくはコラーゲンである。

【0011】 また、薬物は特に限定されないが、ゲンタマイシンのような抗生物質等が使用できる。このような薬物は、上述の生分解性有機物質と複合されて、複合体となっている。

【0012】 また、もう一つの構成成分であるセラミックスは、例えば、リン酸カルシウム系化合物（例えば、水酸化アパタイト、 $\beta$ -リン酸三カルシウム）、 $\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$  系ガラス、アルミナ、ジルコニア等の生体親和性のよいものが望ましい。

【0013】 本発明の薬物徐放製剤の各層は、上述の薬物と生分解性有機物質の複合体およびセラミックスを包含する。より具体的には、複合体からなる層中にセラミックスの粉末または顆粒が分散しているものであっても、セラミックスからなる層中に粉末状または顆粒状の複合体が分散しているものであってもよい。

【0014】 本発明の薬物徐放製剤は、上述の構成からなる層が積層されている。そして、最外層を除く全ての層の周面は、その一つ外側の層に被覆されている。

【0015】 本発明の薬物徐放製剤の層数は、少なくとも2層以上、好ましくは、3層以上である。

【0016】 本発明の薬物徐放製剤の各層における上述の複合体のセラミックスに対する割合（以下、単に占有率ともいう）は内側の層よりも外側の層の方が小さい。好ましくは、各層における複合体の占有率は、本発明の薬物徐放製剤を生体内に埋入した場合に、当該層が生体組織と接触する面積がいかなる値であっても生分解性有機物質の分解が各層間で略一定になるように設定される。

【0017】 より具体的には、本発明の薬物徐放製剤を、球形等の比較的単純な形状に成形した場合、生分解性有機物質の生体内での分解率と時間の関係は放物線状に変化する。これは、分解率が、薬物徐放製剤の表面積の変化に依存していることを示している。半径Rの球形の薬物徐放製剤であって、中心部～第n層で構成されている場合、nが十分大きな数値のとき、任意な第m層（ $1 < m \leq n$ ）での生分解性有機物質の体積占有率vと、中心から第m層までの距離rの間に下記式（1）に示す関係が成り立つようにすると、薬物徐放製剤の分解

3

が進行して薬物徐放製剤の表面積が減少しても複合体と生体組織との接触面積（その時点での表面積× $v$ ）に変化がないので生分解性有機物質の分解が略一定に保たれる。

【0018】 $1/v \propto r^2 \dots\dots (1)$

従って、生分解性有機物質の分解速度、すなわち、薬物の放出量をより正確に一定に維持するには、全層数 $n$ を大きくし、かつ、上記式（1）の関係を満たす薬剤徐放製剤を作製すればよい。

【0019】また、本発明の薬物徐放製剤の形状およびサイズは特に限定されないが、例えば、直径3～15mmの略球形状である。特に、上述のように薬物の放出量を一定にする観点からは球形であることが好ましい。

【0020】このように本発明の薬物徐放製剤によれば、各層における複合体の占有率を変更することによって、各層が生体組織に接触する際の薬物放出量を容易に制御できる。

【0021】次に、上述の本発明の薬物徐放製剤の製造方法について説明する。第1の方法は、まず、薬物および生分解性有機物質の複合体を調製する。例えば、生分解性有機物質としてポリ乳酸を使用する場合、ポリ乳酸を加熱溶解し、これに薬物を添加して溶解または分散させることにより熔融複合体を得ることができる。また、乳酸-グリコール酸コポリマーの粉末と薬物の粉末とを所定の割合で混合して粉状複合体とすることができる。後者は、薬物または生分解性有機物質が熱的安定性が低い場合に有効である。

【0022】次に、このような複合体を粉状または粒状のセラミックス（以下、単にセラミックスという）と所定の割合で混合した後に所望の形状に成形して内層部を得る。すなわち、上述の熔融複合体の場合には、この熔融複合体にセラミックス粒子を混合した後、得られた混合物を鑄込成形することにより内層部を得ることができる。一方、上述の粉状複合体の場合には、この粉状複合体をセラミックス粒子と混合した後、得られた混合物を圧縮成形することにより内層部を得ることができる。

【0023】この後、複合体のセラミックスに対する割合が少なくなるように複合体およびセラミックスを混合した混合物を調製し、この混合物を内層部の周囲を被覆するように、上述と同様にして成形して外層部を得る。この工程を複数回繰り返すことにより、多層構造でかつ各層における上述の複合体のセラミックスに対する割合が内側の層よりも外側の層の方が小さい本発明の薬物徐放製剤を得ることができる。

【0024】また、本発明の薬物徐放製剤の第2の製造方法は、まず、多層構造であって各層の気孔率が異なるセラミックス多孔体を作製する。すなわち、セラミックス原料を成形して所定の気孔率を有する内層部を得る。この後、この内層部の周囲を被覆するようにセラミックス原料を成形し、内層部よりも低い気孔率を有する外層

4

部を得る。同様の操作を繰り返して最外層部に近い層ほど気孔率が低くなっている多層状のセラミックス多孔体を得る。

【0025】ここで、各層の成形は、例えば、セラミックス粉末に、水、発泡剤および気泡安定剤を添加してスラリーを調製し、このスラリーを所定の型に鑄込んだ後乾燥させて焼成するか、または、互いに連通する気孔を有するウレタンフォームを用意し、このウレタンフォームにセラミックス粉末のスラリーを浸み込ませた後、乾燥および焼成してウレタンフォームを焼失させることにより行なうことができる。しかし、これらの方法に限定されず、通常のセラミックス多孔体の製造方法を適用することが可能である。

【0026】上述のようにして得られたセラミックス多孔体に薬物および生分解性有機物質の複合体を含浸させる。例えば、上述の薬物とポリ乳酸との熔融複合体中にセラミックス多孔体を浸漬させた後減圧条件下に放置し、熔融複合体をセラミックス多孔体の気孔中に浸み込ませ、冷却することにより、多層構造でかつ各層における上述の複合体のセラミックスに対する割合が内側の層よりも外側の層の方が小さい本発明の薬物徐放製剤を得ることができる。

【0027】

【作用】本発明の薬物徐放製剤は、各層は、薬物と生分解性有機物質との複合体およびセラミックスが組み合わされている。従って、薬物徐放製剤は、生体内に埋入した場合に最外層から中心に向かって徐々に生分解性有機物質が分解されていくが、各層が生体組織と接触した場合に、複合体と生体組織の接触面積が複合体単独の場合に比べて少なくなるため、生分解性有機物質の分解が起こり難い。

【0028】また、外側の層は複合体のセラミックスに対する割合が小さいので、層全体の生体組織との接触面積は大きいにもかかわらず、生分解性有機物質の分解がゆっくりと起こる。これに対して内側の層が生体組織と接触する際には、外側の層に比べて複合体のセラミックスに対する割合が大きいため、この層全体の生体組織との接触面積は小さくなっているが外側の層に比べて生分解性物質の分解が起こりやすい。このような結果、薬物徐放製剤の各層における薬物の放出量が略一定となる。

【0029】

【実施例】本発明を、図面を参照して詳細に説明する。

【0030】実施例1

図1は、本発明の薬物徐放製剤の一例を示す断面図である。図中11は、直径5mmの略球形状の第1層である。第1層11は、抗生物質の1種であるゲンタマイシンとポリDL乳酸の複合体12中にβ-リン酸三カルシウム（以下、β-TCPという）顆粒13が分散してなる。第1層11中の複合体の体積占有率は80%である。複合体12中のゲンタマイシンとポリ乳酸の混合比は1：

1である。また、 $\beta$ -TCP顆粒13の粒子径は100~500 $\mu$ mである。

【0031】この第1層11の周面には、表面が略球面状で厚さ3mmの第2層14が設けられている。第2層14は、第1層11と同様に、複合体12中に $\beta$ -TCP顆粒13が分散されてなり、この複合体12の体積占有率は40%である。

【0032】さらに、第2層14の周面には、厚さ2mmの表面が略球面状である第3層15が設けられている。第3層15は、第1層11と同様に、複合体12中に $\beta$ -TCP顆粒13が分散されている。第3層15中の複合体12の体積占有率は20%である。

【0033】以上のような構成からなる薬物徐放製剤10は、最も内側の第1層11から最外層の第3層15における複合体12の体積占有率が、夫々80、40、20%となっている。このため、生体内に埋入した当初には、最外層の第3層15が生体組織と接触するが、第3層15における複合体12の体積占有率が小さいので、第3層全体の生体組織との接触面積は大きい、第3層15中の複合体12が生体組織と接触する面積は比較的小さい。このため、ポリDL乳酸がゆっくりと分解するので、ゲンタマイシンも少量づつ放出される。

【0034】薬物徐放製剤10を生体内に埋入した後時間が経過するに連れて、内側の第2層14が生体組織に接触するが、内側の層ほど表面積が小さくなるため、第2層14全体と生体組織との接触面積は小さくなる。しかし、第2層14は第3層15よりも複合体12の体積占有率が大きいので複合体12が生体組織と接触する面積は第3層15の場合に比べて大きくなり、ポリDL乳酸の分解が起こりやすくなる。この結果、第2層14におけるゲンタマイシンの放出量は第3層15と略等しくなる。

【0035】第1層11においても、上述の第2層14と同様に、複合体12の体積占有率が第2層14および第3層15よりも大きくなっているため、ポリDL乳酸の分解がより一層起こりやすくなり、結果として、ゲンタマイシンの放出量が第2層14および第3層15と略等しくなる。

【0036】このようにして、最外層の第3層15から第2層14を経て第1層11に至るまでの長期間にわたってゲンタマイシンの放出量が略一定に保たれる。

【0037】また、上述のようにDLポリ乳酸が分解して消滅した後に残された $\beta$ -TCP顆粒13は、生体親和性に優れているので生体に悪影響を与えるおそれが少なく、最終的には生体組織に吸収される。

【0038】次に、上述の薬物徐放製剤10は次のようにして製造した。まず、ゲンタマイシンを、120℃に加熱溶解したポリDL乳酸に重量比で1:1の割合で混合して熔融複合体を得た。

【0039】次に、この熔融複合体に対して $\beta$ -TCP

顆粒(100~500 $\mu$ m)を20vol%となるように添加し、120℃でよく混合した。得られた混合物を、内部に内径5mmの球形状のキャビティが形成されたテフロン製の二つ割鋳型に鋳込んだ。熔融複合体を冷却して固化させることにより、略球形状の第1層11を作製した。

【0040】次に、熔融複合体に対して $\beta$ -TCP顆粒を60vol%となるように添加し、120℃でよく混合して混合物を得た。図2に示すように、二つ割鋳型21、22の突合せ面に夫々形成された直径8mmの半球形のキャビティ21a、22aに夫々少過剰量の混合物23、24を充填した。次いで、図3に示すように、混合物31の略中央に第1層11が位置するように、二つ割鋳型21、22を突合せた。この後、冷却固化させ、過剰量の混合物31aを除去して、第2層15が第1層11の周面上に成形した。

【0041】さらに、熔融複合体に対して $\beta$ -TCP顆粒を80vol%となるように添加し、120℃でよく混合して、混合物を得た。この混合物を、第2層と同様にして、内部に直径10mmの球形状のキャビティが形成された二つ割鋳型を用いて、第2層15の周面上に鋳込成形して、第2層15の周面を被覆するように第3層16が設けられた。

【0042】上述のような薬物徐放製剤10の製造方法によれば、加熱溶解したポリDL乳酸に所定量のゲンタマイシンを添加しているため、ゲンタマイシンをポリDL乳酸中に均一に分散させることができる。

#### 【0043】実施例2

図4は、本発明の薬剤徐放製剤の第2の実施例を示す断面図である。

【0044】図中40は、直径15mmの略球形状であって多層構造からなる薬剤徐放製剤である。最内層の第1層41から、外側に向かって、第2層42、第3層43および最外層である第4層44が順次積層されている。これらの第1層41から第4層44の各層は、ゲンタマイシンおよびL乳酸-グルコール酸コポリマーを含有する複合体45と $\beta$ -TCP顆粒46からなる。各層における複合体45の体積占有率は、第1層が80%、第2層が50%、第3層が30%、第4層が20%である。

【0045】このような構成からなる4層構造の薬剤徐放製剤40は、実施例1の薬剤徐放製剤10と同様の効果を奏する。特に、本実施例の場合には、4層構造で構成されているため、実施例1の3層構造の場合に比べて薬物の放出量をより正確に一定にすることができる。

【0046】上述の薬物徐放製剤40は以下のように製造した。まず、ジベカシン粉末を、L乳酸-グリコール酸コポリマーの粉末に重量比1:1の割合で混合して粉状複合体を得た。この粉状複合体に、 $\beta$ -TCP顆粒(100~300 $\mu$ m)を粉状複合体に対して20vol%になるように添加し、さらによく混合した。

7

【0047】このようにして得られた混合物を、内部に内径8mmの球形のキャビティが形成された耐熱性ゴム型の内部に充填し、このゴム型に1000kg/cm<sup>2</sup>の等方加圧を加えながら80℃の加温を施して圧縮成形し、冷却した後にゴム型からとり出して第1層41を得た。

【0048】次に、上述の粉状複合体に、β-TCP顆粒を50vol%になるように添加してよく混合した。この混合物を、内部に内径11mmの球形状のキャビティが形成された耐熱性ゴム型に内部に、その中央に第1層41を配置して充填した。この後、このゴム型に1000kg/cm<sup>2</sup>の等方加圧を加えながら80℃の加温を施して圧縮成形し、第1層41の周面上に厚さ3mmの第2層42を設けた。

【0049】以下、第2層42と同様の手順に従って、上述の粉状複合体にβ-TCP顆粒を夫々70vol%および80vol%になるように添加した混合物を、各々内部に内径13mm、15mmの球形のキャビティが形成された耐熱ゴム型を用いて、第2層42の上に順次圧縮成形して、上述の4層構造からなる薬物徐放製剤40を得た。

【0050】本実施例の製造方法によれば生分解性有機物質を加熱融解する必要がなく、圧縮成形も比較的低温条件下で行われているので、薬物が加熱による劣下を受ける恐れが少なく、また、融点が高い生分解性有機物質も使用できる。

#### 【0051】実施例3

図5は、本発明の薬物徐放製剤の第3の実施例を示す断面図である。図中50は、直径14mmの略球形状であって多層構造からなる薬剤徐放製剤である。最内層の第1層51から外側に向かって第2層52および第3層53が順次積層されている。各層51～53は水酸化アパタイト（以下、HAPという）多孔体54中に、ゲンタマイシンおよびポリ乳酸を含有する複合体55が含まれている。各層における複合体54の体積占有率は、第1層51が80%、第2層52が50%、第3層53が30%である。これらの第1層51～第3層53は一体構造になっている。

【0052】このような構成からなる薬物徐放製剤50は、実施例1の薬剤徐放製剤10と同様の効果を奏する。特に、本実施例の場合には、多層構造のHAP多孔体が一体になっているので、第1層51のポリ乳酸まで分解した後も、HAP多孔体は、一体となって生体組織中に残っているので、特に、本実施例の薬物徐放製剤50を骨組織中に埋入して使用した場合には、薬物を放出した後にHAPが自家骨化して埋入箇所において良好に骨成形が得られる点で優れている。

【0053】上述の薬物徐放製剤50を以下のようにして製造した。まず、HAP粉末30gに水15ml、発泡剤（ポリオキシエチルノニルフェノール系）3ml、気泡安定剤（ポリアクリル酸アンモニウム系）15mlを加えて混

8

合して発泡させて、第1発泡スラリーを調製した。この第1発泡スラリーを、内部に内径7mmの球形状のキャビティが形成されたシリコンゴム製の二つ割鋳型に鋳込んだ後乾燥させて二つ割鋳型から取り出し、第1層51に相当する第1の予備成形体を得た。

【0054】次に、HAP粉末30gに、水10ml、発泡剤2ml、気泡安定剤10mlを加えて混合して発泡させて第2発泡スラリーを調製した。図6に示すように、二つ割鋳型61、62の突合せ面に夫々形成された直径11mmの半球形のキャビティ61a、62aに夫々第2発泡スラリー23、24を充填した。次いで、図7に示すように、第2発泡スラリー71の略中央に第1の予備成形体72が位置するように、二つ割鋳型61、62を突合せた。乾燥させた後過剰量の第2発泡スラリーの乾燥物71aを除去して、第2層52に相当する部分を第1の予備成形体72の周面上に成形して、第2の予備成形体を得た。

【0055】さらに、HAP粉末30gに、水6ml、発泡剤1ml、気泡安定剤6mlを加えて混合して発泡させて第3発泡スラリーを調製した。この第3発泡スラリーを、二つ割鋳型の突合せ面に夫々形成された直径14mmの半球形のキャビティに夫々第3発泡スラリーを充填した。次いで、第3発泡スラリーの略中央に先の工程で得られた第2の予備成形体を配置して二つ割鋳型を突合せた。乾燥させた後過剰量の第3発泡スラリーの乾燥物を除去して、第3層53に相当する部分を第2の予備成形体72の周面上に成形して、第3の予備成形体を得た。

【0056】得られた第3の予備成形体を1200℃で1時間焼成し、HAPを焼結させると共に発泡剤および気泡安定剤成分を消滅させて3層構造のHAP多孔体を得た。このようにして作製したHAP多孔体の各層の気孔率が、第1層が80%、第2層が50%、第3層が30%であった。

【0057】次に、ゲンタマイシンを120℃に加熱して溶解されたポリ乳酸に重量比1:1の割合で混合して、熔融複合体を得た。この熔融複合体に上述のHAP多孔体を浸漬し、これらを収容する容器を密閉容器内に収容し、密閉容器内部を減圧条件にしてHAP多孔体の気孔中に熔融複合体を含浸させた。この後、冷却して熔融複合体を固化させて上述の薬物徐放製剤50を得た。

#### 【0058】実施例4

実施例3の薬物徐放製剤の製造方法におけるHAP多孔体の作製方法を変更した場合について説明する。

【0059】まず、互いに連通する気孔を有し、夫々の気孔率が80%、60%、40%である3種類のウレタンフォームを用意した。これらのウレタンフォームを加工して、図8に示すような直径14mmの3層構造からなるウレタンフォーム加工体81を作製した。加工体81は、ウレタンフォーム気孔率80%の第1層81、気孔率60%の第2層82および気孔率40%の第3層83

で構成されている。

【0060】次に、HAP粉末に10重量%解膠剤を添加した後水を加えて混合し、濃度20重量%のスラリーを調製した。このスラリーを、ウレタンフォーム加工体80に吸収させた。これにより、スラリーがウレタンフォームの互いに連通する気孔84の内部に浸透した。乾燥後、1200℃で1時間焼成し、HAPを焼結させると共にウレタンフォームを消滅させて、3層構造のHAP多孔体を得た。このHAP多孔体の各層の気孔率は、最内層部の第1層が80%、第2層が60%、最外層部の第3層が40%であった。

【0061】得られたHAP多孔体に、実施例3と同様に調製した溶融複合体を、同様の手順に従って含浸させた後冷却して固化することにより、3層構造の薬物徐放製剤を得た。得られた薬物徐放製剤において、複合体の体積占有率は、第1層が80%、第2層が60%、最外層部の第3層が40%であった。

【0062】このようにして得られた薬物徐放製剤は、実施例4と同様の効果を奏する。

【0063】

【発明の効果】本発明の薬剤徐放製剤は、各層における薬物および生分解性有機物質を含む複合体のセラミックスに対する割合が内層部よりも外層部の方が小さくなっているため、生体内に埋入した際に、外層部および内層部における生体組織と薬剤徐放製剤との接触面積が異なる

っていても生分解性有機物質の分解が略一定に起こるので、埋入当初から全ての薬物が放出されるまでの薬物の放出量を一定に保つことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の薬物徐放製剤の第1の実施例を示す断面図。

【図2】同実施例の薬物徐放製剤の製造方法の一工程を示す説明図。

【図3】同実施例の薬物徐放製剤の製造方法の一工程を示す説明図。

【図4】本発明の薬物徐放製剤の第2の実施例を示す断面図。

【図5】本発明の薬物徐放製剤の第3の実施例を示す断面図。

【図6】同実施例の薬物徐放製剤の製造方法の一工程を示す説明図。

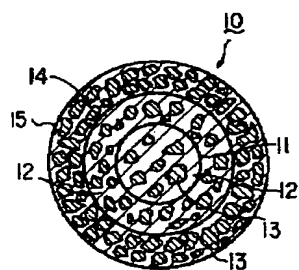
【図7】同実施例の薬物徐放製剤の製造方法の一工程を示す説明図。

【図8】本発明の薬物徐放製剤の製造方法の他の実施例において使用するウレタンフォーム加工体を示す断面図。

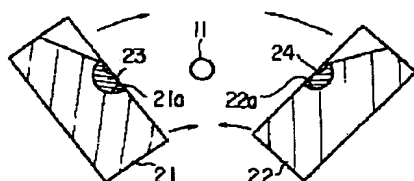
【符号の説明】

10…薬物徐放製剤、11…第1層、12…複合体、13… $\beta$ -TCP顆粒、14…第2層、15…第3層、21、22…二つ割鋳型、23、24…混合物。

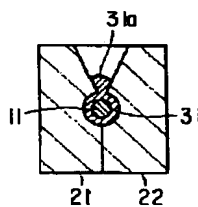
【図1】



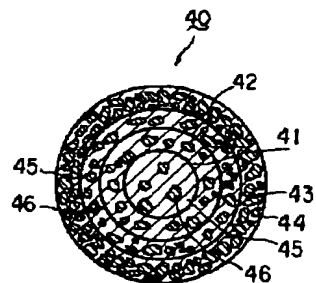
【図2】



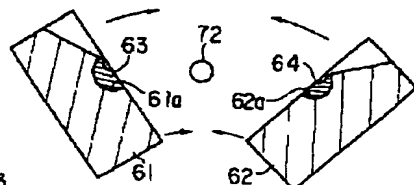
【図3】



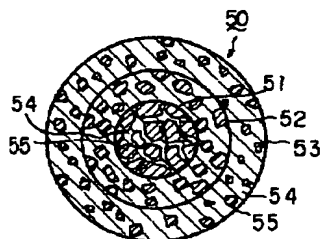
【図4】



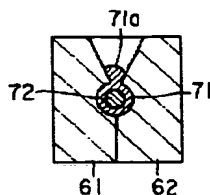
【図6】



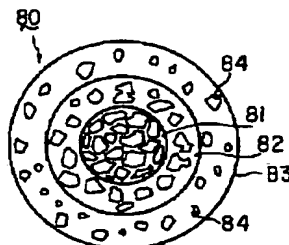
【図5】



【図7】



【図8】





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**